



Mi Universidad

RESUMENES

Alumna: Sofhia Hoyos Bolaños

Materia: Inmunología

Dr. Juan Carlos Vazquez

Licenciatura: Medicina Humana

Cuarto semestre

HIPERSENSIBILIDAD

Se refiere a la respuesta inmunitaria excesiva o inadecuadamente a antígenos ambientales o propios. Que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico.

Causas:

- Autoinmunidad:
- Reacciones contra los antígenos propios
- Ms en mujeres que en hombres
- 20 a 40 años
- Reacciones contra los microbios
- Reacciones excesivas o MIC son persistentes
- Linf T (inflamación acentuada, granulomas)
- Inmunocomplejos
- Reacciones contra antígenos ambientales
- 20% responde de manera anómala (IgE)
- Linfocitos T (inflamación por citocinas)

Tipo 1: inmediata - aguda

Tipo 2: mediada por anticuerpos

Tipo 3: mediada por inmunocomplejos

Tipo 4: tardía o mediada por células - crónica

Mecanismo

1. Causada por anticuerpos IgE específicos frente a antígenos ambientales.

Trastornos alérgicos o atópicos

Linfocitos T cooperadores (IL-4, IL-5, IL-13)

2. AC IgM e IgG provocando daño tisular

Activación del sistema del complemento

Reclutar células inflamatorias

Actividad de células particulares o Matrix extracelular.

3. Otros anticuerpos pueden formar inmunocomplejos. Anticuerpo - antígeno

-

Los complejos se depositan después en los tejidos, particularmente en las paredes de los vasos sanguíneos y producir lesiones.

4. La lesión tisular puede deberse a linfocitos T que inducen inflamación o matan directamente a las células diana

-Activación de linfocitos T cooperadores CD4 + inflamación y activan neutrófilos y macrófagos. (Muerte celular)

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 1

Parte de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas

Diseada para parásitos y helmintos

Fase de sensibilización:

Alérgenos: proteína o heptano que puede inducir la formación de anticuerpos específicos de tipo IgE

Acaros, cucarachas, polen, epitelio de animales y hongos.

Las células de Langerhans en el epitelio presentan el antígeno a los linfocitos CD4 vírgenes, comienza a liberar interleucinas 4, 5, 9 y 13.

En específico la IL-5 le dice a linfocitos B que cambie a una célula plasmática (cambia el tipo) cambia sus cadenas pesadas tipo gamma a cadenas pesadas tipo mu y epsilon.

Gracias a las IL se genera un receptor de la fracción cristizable para que la IgE comience su acción. Este receptor está en células como mastocitos, eosinófilos, basófilos y células dendríticas.

- Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias, urticarias.

IgE se encuentra en:

-Membrana:

-Membrana plasmática

-Función de receptores BCR

-Mastocitos

-Basófilos

-Eosinófilos

-Solubles: se activan como señalización que comienza a llamar a las células sensibilizadas para la activación

-Responsable de la activación

-<200 NG/ML (vida media de 2.5 Das)

FASE EFECTORA TEMPRANA menor a 6 horas

Todos los elementos que se desarrollan durante la etapa de sensibilización están dispuestos para la ejecución de sus mecanismos directos

El cambio de polaridad libera histamina y activa MAPK, MAPK libera fosfolipasa A2 y tiene dos vías, la primera de liberar prostaglandina y otra de liberar leucotrienos.

Sustancias reformadas: histamina, prostaglandina A2 y leucotrienos

Células sensibilizadas: células cebadas (mastocitos), mastocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos B

Histamina: es una amina hidrofóbica, vasoactiva (EO, MA, BA)

H1: mucosa de la vía aérea (broncoespasmo), sistema nervioso (Taquipnea y taquicardia), músculo liso intestinal y vascular (angioedema)

Al actuar la histamina ataca las terminaciones nerviosas sensoriales que provoca inflamación local y liberación de sustancia P (fisiopatología del dolor), gracias a estas dos tendremos las siguientes manifestaciones:

-Inflamación neurogénica

-Vasodilatación

-Extravasación del plasma que de manera aguda provoca hipotensión y de manera crónica hipertensión

-Incremento de adhesión

-Inducción de degranulación que genera retroalimentación positiva porque la histamina genera la degranulación, la degranulación más histamina y así sucesivamente

Heparina: Activación del factor 12 (bradicinina) presente en la cascada de coagulación y es un vasodilatador

Serotonina: En mastocitos, plaquetas, células endocrinas intestinales. Generan hipertrofia y contracción muscular

Betatriptasa: En mastocitos y basófilos. Activa vía del complemento vía alternativa, coagulación, calicreína-kinina. Genera angioedema e hipotensión.

Leucotrienos: Genera broncoconstricción (se escuchan sibilancias en partes bajas de los pulmones), permeabilidad vascular, aumento en la secreción de moco (Se escuchan crepitaciones en partes altas de los pulmones), reclutamiento de eosinófilos e hipertrofia muscular.

Fase efectora tardía

-De 6 a 9 hrs

-Reclutamiento de células inflamatorias

-Eosinófilos

-Basófilos

-Linfocitos T

-Liberadores preformados

-Histamina

-Triptasa

-Liberadores del novo

-Leucotrienos

-Citocinas proinflamatorias

-Quimiocinas

Células que participan en la hipersensibilidad tipo 1

El incremento en el número de basófilos se relaciona en forma indirecta con la biota en la mucosa.

Directa con los niveles de IgE (las concentraciones de IgE en moco y sangre son directas, si aumenta una el otro también)

Vida media de dos días

El mecanismo de activación más estudiado en los basófilos involucra al FcεR1 y su resultado final es la liberación de

mediadores preformados y de Novo.

Mayor producción en presencia de IL3, GM-CSF, IL-5

CD193, RC3A, CYSLT1. RFAP, RT2 PD2

Los eosinófilos también pueden secretar múltiples citocinas, entre las que destacan IL-4 e IL-13 (tipo TH2), IFN- γ (tipo TH1) y TGF- β

Los mastocitos que participan en la regulación de procesos inflamatorios alérgicos, remodelación de tejidos y de defensa del huésped.

La piel, la mucosa respiratoria y digestiva (tejido conectivo de estos órganos)

Los mastocitos liberan mediadores reformados de sus gránulos y una amplia gama de factores de crecimiento (triptasa, quimbas, citocinas y quimiocinas)

IMPORTANCIA CLÍNICA DE HT1

La tolerancia es aquella capacidad del SI de reconocer algo propio y algo externo

Tolerancia y alergia:

-Tolerancia central

-Selección negativa y positiva

-Tolerancia periférica

-Intrínsecos: Yo linfocito me mato a mi mismo.

-Anergia de los linfocitos T

-Sesgo de fenotipo

-Apoptosis

-Extrínsecos: otras células para matar a los linfocitos malfuncionales

-Linfocitos T reguladores (TREG)

-IL-10

-TGF- β

-APC

Citocinas reguladoras

-Interleucina 10

Linfocitos TREG naturales e inducidos

-Linfocitos TREG naturales (los que nos da mamá)

-Timo y expandirse ante antígenos

-TREG inducidos (por exposición)

-Por exposición al antígeno (TGF- β)

La función de HT1 es activar los receptores R1 de Fc ϵ y las inmunoglobulinas E, esto es lo que genera la importancia de la hipersensibilidad tipo 1.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 2

Están mediadas por anticuerpos IgG e IgM que reconocen antígenos presentes en las superficies celulares.

Matan a la célula o al tejido

Tienen que generar inmunocomplejos AC-Ag para generar una respuesta, sin embargo, los inmunocomplejos son solubles (se pueden volver a separar)

Lo hacen a través de complejos anticuerpo -

antígeno a través del sistema de complemento y activación de receptores Fc γ R1 (Fc γ R1); y FCYR (macrófagos y células naturales killer) que son las células que contienen estos receptores.

A: Sistema de complemento, lo cual genera una fagocitosis y una lisis

B: Ataca los tejidos a partir de los receptores de los mismos, a partir de una respuesta inflamatoria causada por la unión directa del anticuerpo a receptores celulares-

Mecanismo celular (tipo A) y molecular (tipo B)

Tipos de agentes involucrados HT2

-Sobre una célula o tejido causando daño o muerte celular

- Anticuerpos yo me ataco a mi mismo (anticuerpo propio pero antgeno diferente)
- Aloantigenos me ataco yo porque me enseñaron (anticuerpo diferente pero antgeno propio)
- Agentes extraos

Tres diferentes tipos de fisiopatologa:

Citotxica, bloqueante y estimulante

-IgM (mayo afinidad para activar en situaciones graves), IgG1 (mayo afinidad para activar en situaciones agudas), 2, 3 inducen la activacin del sistema de complemento

-Ac citotxico (ADCC)

-Neutrofilos, monolitos, macrofagos, cell NK (cell que se activan) (son agranulocitos y activan lo citotxico)

-Uniendose a receptores y mal fucionando (guillan barre o miastenia gravis)

Se activa el sistema de complemento C1q, C3b y C5b (produce MAC activando de c6-c9 perforando la membrana de la clula)

Antigenos celulares: aquellos que atacan a una misma clula

Como la anemia hemolitica inmune: activa el sistema de complemento, el sistema reticuloendotelial, aloinmunes (anticuerpo de otra persona pero antgeno propio), autoinmunes inducidas por drogas.

Anemias hemoliticas aloinmunes

-Glbulos rojos aloinmunes

-Enfermedad hemolitica del recin nacido

-Eritroblastos fetal

-RH positivo (bebe) - RH negativo (mama)

Anemias hemoliticas autoinmunes

-Autoanticuerpos contra GR propios

-Fallas en la tolerancia VS defectos en la estructura de GR

-IgG 1, 2, 3 (mayor afinidad)

-Ac calientes (37 grados)

-Ac frios (0 - 4 grados)

Anemias hemoliticas inducidas por drogas

-Reconoce antgeno en el glbulo rojo como drogas absorbidas en superficie de los glbulos rojos

-Drogodependientes

-Drogoindependiente

-Antibiticos, antiinflamatorios y antineoplasicos

ANTIGENOS TISULARES Htipo 2 B

Sindrome de goodpasture

Es una enfermedad organoespecifica, afcta la membrana basal glomerular.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 3

Es mediada por complejos insolubles (inseparables) en el torrente sanguineo, se forman depositos sobre paredes de los vasos sanguineos, piel y articulaciones.

Va a activar al sistema del complemento (vía clásica) y el reclutamiento de otras células del sistema inmune.

Mayor importancia: IgG

(neutrofilos, macrofagos, NK, mastocitos, linfocitos B)

- Tipos de antígeno involucrados

- Complejos inmunes solubles
- IgG eliminados por
 - Receptores del complemento (recep especifico) con sus subtipos:
 - FCyR
 - R1 (CD64) receptores con afinidad (cualquiera de los 3)
 - R2 (CD32)
 - R3 (CD16)
- Neutrofilos, monocitos, macrófagos y cell dendriticas

Mecanismo celular y molecular

Los FcYR 1-3 estimulan las células de la respuesta inmunológica a partir de la molécula ITAM lo que genera una cascada oxidativa, liberación de citocinas y fagocitosis mediada por macrófagos y activa anticuerpos citotóxicos mediado por las células NK y la degranulación de los mastocitos.

Esta molécula también puede llegar a actuar como un inhibidor a través del receptor FcYR 2B que atenúa todas las respuestas anteriores.

SUBTIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD

Local

- Reacción de Arthus FcRIII (mastocitos)
- Edema por acumulación de fluidos y eritema
- Hinchamiento suave y enrojecimiento
- De 4 a 8 hrs (tiempo límite)

Generalizados o sistémicos

- enfermedad del suero exceso de AG
- Neutralizar toxinas
- AC del suero
- Autolimitante

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 4

Hipersensibilidad tardía, produce daño tisular mediada por linfocitos T y macrófagos (DTH)

ENFERMEDAD CAUSADA POR LINFOCITOS T

Dañan los tejidos porque desencadenan inflamación o matan directamente a las células diana.

A nivel de activación de células habrá aumento de citocinas y aumento del reclutamiento celular (cuando hay aumento de citocinas, aumentan el reclutamiento las células y las células liberan citocinas que llaman más células y se crea un círculo vicioso)

- Inflamación inmunitaria, linfocitos TH1 y TH17 secretan citocinas que reclutan y activan leucocitos.

- Interleucina 17 llama neutrófilos
- Interferón gamma (γ) llama macrófagos.

Es una hipersensibilidad tardía porque tardan horas o días en actuar (de 24 a 72 hrs)

Robert Koch se dio cuenta de este grado de hipersensibilidad, en primer lugar notó que el paciente podía tener una fase de sensibilización y después tendría un periodo de provocación que consiste en volver a administrarle el agente pero de manera intradérmica y llegaría a una fase de no se que provocando una induración que si medía más de 10mm era positiva y menor a 5 era negativa, sin embargo, de los 6 a los 9 mm que no clasifican, no se concluye la prueba, pues se vuelve a realizar, a esta prueba se le conoce como la prueba de tuberculina o el fenómeno de Koch. gracias a todo esto, dice Koch, que podemos ver signos radiológicos en la tuberculosis ya que se forman granulomas.

- Fase de sensibilización
- Fase de provocación (hasta que no exista una provocación no habrá una respuesta clínica, será un proceso alargado inflamatorio)
- PPD es antígeno proteico purificado (patógeno que inyectamos de manera subdérmica para la provocación) creo que de tuberculosis

ENFERMEDAD CAUSADA POR LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

Principal función es eliminar microbios intracelulares (virus) matando a la célula infectada.

- Citopático o no citopático

Lo citopático es aquello que tiene que estar dentro de la célula y lo no citopático es lo que daña la célula

SUBTIPOS DE LA HT 4

Solo diferencias que interleucinas y tipo de células están involucrados

- Tipo A
 - Linfocitos TH1 CD4 y macrófagos
 - IFN-γ, TNF-α, IL-1, 2, 12, 17 y 18
- Tipo B (parecida a la tipo 1)
 - Sensibilización y presentación local
 - TH2 y eosinófilos
 - IL-5, 4 y 13
 - IgE e IgG4
- Tipo C
 - Linfocitos TCD8
 - Queratinocitos o hepatocitos
 - Monocitos, eosinófilos y neutrófilos
 - Las citocinas implicadas son un conjunto del tipo A y B
- Tipo D

- Linfocitos Th CD4, CD8 y neutrofilos
- IL8 y Facrot estimulante

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

Una reacción de hipersensibilidad es una respuesta inmunitaria inapropiada o hiperactiva a un antígeno que produce efectos indeseables. Los síntomas suelen aparecer en personas que han tenido al menos una exposición previa al antígeno. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos:

- Tipo I - Reacción inmediata mediada por IgE
- Tipo II - Reacción citotóxica mediada por anticuerpos (anticuerpos IgG o IgM)
- Tipo III - Reacción mediada por complejos inmunitarios
- Tipo IV - Reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, una respuesta inmunitaria anormal está mediada por la formación de agregados antígeno-anticuerpo denominados «inmunocomplejos». Estos pueden precipitarse en diversos tejidos, como la piel, las articulaciones, los vasos sanguíneos o los glomérulos, y desencadenar la vía clásica del complemento. La activación del complemento induce el reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y neutrófilos) que liberan enzimas lisosomales y radicales libres en el lugar de los inmunocomplejos, causando daño tisular.

Las enfermedades más comunes que cursan con una reacción de hipersensibilidad de tipo III son la enfermedad del suero, la glomerulonefritis postestreptocócica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad pulmonar del granjero (neumonitis por hipersensibilidad) y la artritis reumatoide. La principal característica que distingue las reacciones de tipo III de otras reacciones de hipersensibilidad es que, en estas últimas, los complejos antígeno-anticuerpo se preforman en la circulación antes de depositarse en los tejidos.

Etiología

La enfermedad del suero es causada por fármacos que contienen una fracción proteica de otras especies (proteína heteróloga), como antivenenos, vacunas, antitoxina y estreptoquinasa. Esta proteína heteróloga puede actuar como antígeno, desencadenando la respuesta inmunitaria. Se ha observado que los anticuerpos monoclonales y policlonales preparados a partir de la globulina antitimocítica similar al suero de conejo, caballo o ratón, OKT-3, causan reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

Las reacciones similares a la enfermedad del suero (SSLR) pueden observarse con anticuerpos monoclonales sintéticos (proteína quimérica). Se sabe que el infliximab, utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, y el omalizumab, utilizado para el tratamiento del asma, se asocian con SSLR.

Las picaduras de insectos, garrapatas y mosquitos pueden causar la enfermedad del suero.

Las enfermedades infecciosas como la hepatitis B y la endocarditis bacteriana presentan una fuente continua de antígeno para formar complejos inmunes circulantes.

Otros ejemplos de medicamentos implicados en reacciones de hipersensibilidad tipo III son las cefalosporinas, ciprofloxacino, furazolidona, griseofulvina, lincomicina, metronidazol, ácido para-aminosalicílico, penicilina, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclina, alopurinol, barbitúricos, bupropión, captopril, carbamazepina, fluoxetina y penicilamina.

Epidemiología

La tasa anual de incidencia de la enfermedad del suero es baja. En un metaanálisis, la incidencia de la enfermedad del suero tras la administración del antiveneno Fab polivalente inmune de Crotalidae, utilizado para el envenenamiento por serpientes crotalinas, fue del 0,13 %. En otro estudio retrospectivo, las reacciones similares a la enfermedad del suero a la inmunoglobulina antirrábica de origen equino y humano fueron poco frecuentes en menores de 10 años, con un 0,05 % y un 0,01 %, respectivamente. Una revisión bibliográfica sobre la enfermedad similar a la enfermedad del suero asociada al cefaclor reveló una incidencia inferior al 0,2 % por ciclo de tratamiento, y la mayoría de los casos se presentaron en niños menores de cinco años.

Además, la probabilidad de desarrollar la enfermedad del suero depende de la dosis y varía según el tipo de antígeno. Por ejemplo, la enfermedad del suero asociada con el suero antirrábico de origen equino es más probable que la asociada con la antitoxina tetánica (16,3 % frente a 2,5 % a 5 %).

Fisiopatología

Tras la exposición al antígeno, el sistema inmunitario de un individuo responde creando anticuerpos después de 4 a 10 días. El anticuerpo reacciona con el antígeno, formando inmunocomplejos que circulan y pueden difundirse a las paredes vasculares, donde pueden iniciar la fijación y activación del complemento. Estos inmunocomplejos, junto con el complemento, producen una afluencia de leucocitos polimorfonucleares en el sitio, donde se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas proteolíticas.

El proceso consta de tres pasos:

1: Formación de inmunocomplejos: La exposición a antígenos endógenos o exógenos desencadena la formación de anticuerpos. Los antígenos exógenos son proteínas extrañas, como microbios infecciosos o productos farmacéuticos. Los antígenos endógenos son autoantígenos contra los cuales se generan autoanticuerpos (autoinmunidad). En ambos casos, los antígenos se unen a los anticuerpos, formando inmunocomplejos circulantes, que posteriormente migran fuera del plasma y se depositan en los tejidos del huésped.

2: Depósito de inmunocomplejos: La patogenicidad de los inmunocomplejos depende en parte de la relación antígeno-anticuerpo. Cuando el anticuerpo está en exceso, los complejos son insolubles, no circulan y son fagocitados por los macrófagos en los ganglios linfáticos y el bazo. Sin embargo, cuando el antígeno está en exceso, los agregados son más pequeños. Se filtran libremente fuera de la circulación en órganos

donde la sangre se transforma en fluidos como la orina y el líquido sinovial. Por lo tanto, los inmunocomplejos afectan a los glomérulos y las articulaciones.

3: Reacción inflamatoria: Tras la deposición de los inmunocomplejos, el paso final es la activación de la vía clásica, lo que lleva a la liberación de C3a y C5a, que posteriormente reclutan macrófagos y neutrófilos y causan daño inflamatorio tisular. Dependiendo de la localización, se presentan síntomas de vasculitis (vasos sanguíneos), artritis (articulaciones) o glomerulonefritis (glomérulos).

Historia y Física

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad mediada por inmunocomplejos dependen del tipo de antígeno y la vía de exposición. Por ejemplo, la entrada intravenosa de antígeno puede provocar vasculitis, artritis y glomerulonefritis. La entrada por inhalación puede manifestarse con un síndrome pulmonar denominado neumonitis por hipersensibilidad. La inyección local del antígeno puede causar lesiones cutáneas necrosantes denominadas reacción de Arthus. La inflamación de los vasos de la dermis y la grasa subcutánea asociada a inmunocomplejos puede presentar manifestaciones como exantema purpúrico, eritema nodoso (nódulos rojos dolorosos en la superficie anterior de las extremidades inferiores) o eritema multiforme (lesiones diana con mínima afectación de la mucosa, a menudo presentes en las extremidades inferiores).

A continuación se describen la historia y los hallazgos del examen físico de las enfermedades mediadas por complejos inmunes más comunes.

Enfermedad del suero: Antes de la aparición de los antibióticos, se utilizaba suero equino para tratar a pacientes con escarlatina y neumonía. Los anticuerpos del huésped se unen a los antígenos no propios del suero equino para formar inmunocomplejos que se depositan en las articulaciones, la capa subendotelial y el mesangio glomerular. Los síntomas clásicos de la enfermedad del suero son exantema, artritis y fiebre. Se puede observar proteinuria en caso de afectación renal. Los síntomas aparecen una o dos semanas después de la exposición al antígeno. A medida que el sistema fagocítico elimina los inmunocomplejos, en pocas semanas se produce la resolución de los síntomas con un pronóstico general excelente. En la actualidad, la enfermedad del suero se asocia a la exposición a proteínas heterólogas (no humanas) (p. ej., antiveneno equino de serpiente) o anticuerpos quiméricos (rituximab/anti-CD-20 quimérico murino-conejo). Una reacción similar a la enfermedad del suero (SSLR), que consiste en fiebre, exantema y artralgia, puede ser causada por antígenos presentes en fármacos como el cefaclor y la penicilina. El mecanismo preciso de la SSLR aún no está claro; sin embargo, podría existir un papel potencial de los metabolitos de fármacos que son directamente tóxicos para las células. Las características de la enfermedad del suero, como la vasculitis y la glomerulonefritis, no se presentan en la SSLR.

Neumonitis por hipersensibilidad (HP): La HP, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es un síndrome respiratorio que implica el depósito de complejos

inmunes en los alvéolos, el intersticio, los bronquiolos terminales y el parénquima pulmonar . La inhalación de antígeno desencadena una respuesta inmune alérgica que está mediada por IgE. Sin embargo, alérgenos específicos causan predominantemente una respuesta de IgG consistente con el trastorno de hipersensibilidad tipo III. El antígeno puede ser un microbio, una proteína (de origen vegetal o animal) o una sustancia química (orgánica e inorgánica) presente en el lugar de trabajo o en el hogar. Una entidad bien estudiada de HP es el pulmón de los agricultores, donde los trabajadores agrícolas están expuestos a los antígenos de mohos termófilos (esporas de *Micropolyspora faeni* y *Thermoactinomyces Vulgaris*) que crecen en los cultivos. Otro ejemplo de HP es la enfermedad de los aficionados a las aves, en la que los antígenos etiológicos relacionados con las aves incluyen inmunoglobulinas, mucina intestinal presente en los excrementos de las aves o una capa cerosa de las plumas.

Se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico de HP. Se debe realizar una historia clínica completa para obtener información sobre la exposición ambiental y ocupacional del paciente. En la fase aguda (2-9 horas después de la exposición al antígeno), pueden presentarse síntomas de fiebre, tos y disnea, que alcanzan su punto máximo en 24 horas. La reexposición al antígeno puede agravar la disnea. En la exposición crónica, la pérdida de peso suele acompañarse de síntomas respiratorios. La exploración física puede revelar crepitaciones inspiratorias, cianosis, hipocratismo digital o signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES): El LES es una enfermedad autoinmune con afectación multisistémica. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG e IgM contra componentes del tejido del huésped. En la mayoría de los casos, los anticuerpos se dirigen contra componentes del núcleo, como el ADN bicatenario, las histonas y las proteínas ribonucleares. En algunos pacientes, pueden presentarse autoanticuerpos contra células como plaquetas, eritrocitos, neutrófilos y linfocitos. Los autoanticuerpos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina o cardiolipina pueden provocar un estado de hipercoagulabilidad. Los principales signos y síntomas clínicos que abarcan múltiples sistemas orgánicos se enumeran a continuación:

- General: Fiebre, pérdida de peso y fatiga.
- Músculoesquelético: Artralgias, artritis y mialgias
- Mucocutánea: Erupción malar (en mariposa) con fotosensibilidad, úlceras orales, alopecia.
- Cardíaco: Pericarditis, endocarditis, miocarditis
- Vascular: fenómeno de Raynaud, predominantemente vasculitis de vasos pequeños que se manifiesta como petequias, púrpura y úlceras superficiales.
- Pulmonar: Derrame pleural, tos y disnea.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Renal: Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hematuria o proteinuria asintomática, función renal disminuida.
- Hematológicos: Anemia, leucopenia, hemólisis, trombosis, pérdida fetal en el embarazo.

- Sistema nervioso central: dolores de cabeza, convulsiones, accidentes cerebrovasculares
- Los sistemas musculoesquelético, mucocutáneo y pulmonar son los más comúnmente afectados en el LES.

Glomerulonefritis postestreptocócica (GNPE): El depósito glomerular de inmunocomplejos, desencadenado por cepas nefritogénicas de estreptococos betahemolíticos del grupo A, causa GNPE. Los síntomas suelen manifestarse entre 1 y 3 semanas después de una faringitis estreptocócica o entre 3 y 6 semanas en casos de infección cutánea. Las características de presentación pueden incluir hematuria macroscópica o microscópica, proteinuria, hipertensión, edema y elevación de la creatinina sérica.

Evaluación

En la enfermedad del suero, un hemograma completo (HC) con fórmula leucocitaria puede mostrar neutropenia, eosinofilia o trombocitopenia. Se pueden realizar serologías de hepatitis para evaluar la infección por hepatitis B. Los marcadores inflamatorios, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) están elevados. El consumo de complemento resultará en niveles bajos de C3, C4 y CH50. El análisis de orina puede mostrar proteinuria leve. Las lesiones cutáneas, al biopsiarse, pueden mostrar vasculitis leucocitoclástica inespecífica. No existe una prueba única para diagnosticar la enfermedad del suero de forma definitiva. El diagnóstico se basa principalmente en la asociación temporal de la exposición al antígeno con las manifestaciones clínicas clásicas, como fiebre, artritis y exantema.

El recuento de eosinófilos periféricos suele ser normal en la HP. Los niveles totales de IgG suelen estar elevados. Se pueden analizar los anticuerpos precipitantes en el suero del paciente contra el presunto agente causal, aunque esta prueba tiene baja sensibilidad. En la fase aguda de la HP, la radiografía de tórax puede mostrar infiltrados nodulares intersticiales y alveolares bilaterales, irregulares u homogéneos. En casos crónicos, se observan cambios fibróticos. Una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) tiene mayor sensibilidad que una radiografía de tórax y puede ayudar a mostrar los cambios arquitecturales con detalle. Más del 50% de linfocitos en el lavado broncoalveolar es indicativo de HP. No existe una prueba de referencia para diagnosticar la HP.

La evaluación del LES puede incluir un hemograma completo con panel metabólico diferencial, la determinación de los niveles de complemento y la confirmación de la presencia de anticuerpos. Los anticuerpos anti-ANA son sensibles y constituyen un hallazgo casi universal en el LES. Los anticuerpos anti-ADNdc y anti-Smith son específicos para el diagnóstico del LES. Se debe solicitar un análisis de orina con microscopía y la determinación del cociente proteína/creatinina en orina para evaluar la posible nefritis y cuantificar la proteinuria. Se requiere una biopsia renal para el diagnóstico definitivo y la clasificación de la nefritis lúpica. Se requieren estudios de imagen adecuados para la evaluación de los síntomas pulmonares y articulares.

En la GNPE, los anticuerpos contra la estreptolisina O, la estreptoquinasa o la desoxirribonucleasa B pueden estar elevados hasta en el 94,6 % de los casos. Los niveles de complemento son bajos. El análisis de orina con microscopía puede determinar proteinuria, hematuria y cilindros de eritrocitos. Una biopsia renal puede mostrar cambios proliferativos en la microscopía óptica; depósito de C3 e IgG en un patrón granular difuso en el mesangio y las paredes capilares glomerulares (aparición de cielo estrellado) observado en la inmunofluorescencia; depósitos de inmunocomplejos evidentes como protuberancias subepiteliales en la microscopía electrónica. Los cultivos de garganta no son una prueba fiable, ya que solo entre el 10 % y el 20 % de los pacientes que presentan dolor de garganta en la práctica clínica general tienen un cultivo positivo para Streptococcus del grupo A.

investigaciones comunes relevantes para la evaluación de enfermedades mediadas por complejos inmunes:

Sangre

- Hemograma completo con recuento diferencial y panel metabólico completo
- Frotis de sangre periférica
- VSG, PCR
- Niveles de complemento
- Inmunoglobulinas séricas cuantitativas: IgG e IgM
- Serología de la hepatitis y crioglobulinas séricas
- Pruebas de anticuerpos: ANA, anti-ADN ds, factor reumatoide, antihistonas, anti-Smith, anti-(SS-A), anti-(SS-B), anti-RBC, antiplaquetarios y anticuerpos antineutrófilos.
- Prueba de estreptozimas (mide cinco anticuerpos estreptocócicos): antiestreptolisina (ASO), antinicotinamida-adenina dinucleotidasa (anti-NAD), antihialuronidasa (AHasa), antiestreptoquinasa (ASKasa), anticuerpos anti-ADNasa B

Orina

- Análisis de orina con microscopía
- Relación proteína/creatinina (PC) en muestras de orina
- proteína en orina de 24 horas

Estudios de imagen

- radiografía
- tomografía computarizada

Pruebas cutáneas alérgicas

- Las pruebas de punción cutánea se realizan utilizando diversos alérgenos de animales, alimentos, plantas, patógenos y contaminantes ambientales.

Procedimientos especiales

- biopsia de piel
- biopsia renal

- Broncoscopia
- Culturas

- Cultivos de sangre
- Cultura de la piel
- Cultivo de garganta
-

Tratamiento/Manejo

La reacción de hipersensibilidad tipo III se puede tratar según la presentación clínica:

- La eliminación del agente causante es la base del tratamiento de la reacción de hipersensibilidad tipo III.
- Los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroides pueden proporcionar alivio sintomático.
- Los corticosteroides se utilizan en casos graves para suprimir la inflamación. También se utilizan como premedicación para prevenir la hipersensibilidad.
- Evitar la exposición a un alérgeno es fundamental para el tratamiento de la HP. Además, los corticosteroides son útiles en pacientes con síntomas inflamatorios.
- El tratamiento del LES se basa en la enfermedad de cada paciente. La hidroxicloroquina es esencial para el tratamiento a largo plazo en todos los pacientes con LES. Los antipalúdicos, los corticosteroides, los FAME no biológicos, los antiinflamatorios no esteroides y los FAME biológicos son otros medicamentos utilizados para tratar el LES.
- El paciente debe ser hospitalizado en casos de inestabilidad hemodinámica, síntomas potencialmente mortales o diagnóstico poco claro.
- Muchas enfermedades infecciosas y autoinmunes se asocian con reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Se debe considerar una consulta con un reumatólogo, un inmunólogo y un especialista en enfermedades infecciosas.
- El tratamiento de los trastornos autoinmunes (por ejemplo, LES) incluye uno o una combinación de hidroxicloroquina, AINE, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato y tacrolimus.

Diagnóstico diferencial

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y II están mediadas por anticuerpos, al igual que la de tipo III. Sus características clínicas pueden solaparse.

La hipersensibilidad de tipo I o inmediata está mediada por anticuerpos IgE preformados que recubren los mastocitos. Los anticuerpos IgE se reticulan con el alérgeno libre (antígeno), lo que provoca la degranulación de los mastocitos y la liberación de histamina y mediadores inflamatorios. Ejemplos de afecciones mediadas por hipersensibilidad de tipo I son:

- Anafilaxia
- asma bronquial
- Rinitis alérgica

- alergias alimentarias

La hipersensibilidad de tipo II está mediada por anticuerpos IgG e IgM que recubren (opsonizan) las células circulantes (plaquetas, eritrocitos) con o sin complemento. Con la opsonización, las células se convierten en diana para la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos o para la lisis mediada por complemento. En otros casos, los anticuerpos antirreceptor interfieren con la función normal del receptor (p. ej., antirreceptor de acetilcolina). Ejemplos de afecciones mediadas por hipersensibilidad de tipo II son:

- anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénica autoinmune
- Fiebre reumática aguda
- Síndrome del buen pasto
- Miastenia gravis
- enfermedad de Graves
- anemia perniciosa
- Vasculitis ANCA

Pronóstico

El pronóstico de la reacción de hipersensibilidad tipo III depende de la enfermedad y las comorbilidades subyacentes. La enfermedad del suero tiene un pronóstico excelente. Los síntomas suelen resolverse entre una y dos semanas después de suspender el agente causal. La neumonitis por hipersensibilidad puede presentar morbilidad a largo plazo con síntomas progresivos. Los indicadores de mal pronóstico incluyen la exposición prolongada o de mayor intensidad, la edad avanzada, los dedos en palillo de tambor y los cambios fibróticos pulmonares. Las enfermedades autoinmunes, como el LES, se asocian frecuentemente con complicaciones como hipertensión, insuficiencia renal e infecciones. Entre el 40 % y el 75 % de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica; el 10 % progresa a enfermedad renal terminal (ERT). Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años se sitúan en torno al 96 %, 93 % y 76 %, respectivamente.

Complicaciones

Algunas de las complicaciones asociadas con la reacción de hipersensibilidad tipo III incluyen:

Enfermedad del suero

- Vasculitis
- Lesión renal aguda, glomerulonefritis

Neumonitis por hipersensibilidad

- Alveolitis
- Fibrosis pulmonar/enfermedad pulmonar restrictiva
- Cor pulmonale

LES

- Hipertensión
- Infecciones
- Trombosis
- Glomerulonefritis, enfermedad renal terminal
- Aborto espontáneo

Glomerulonefritis postestreptocócica

- Lesión renal aguda que requiere diálisis
- enfermedad renal crónica
- Proteinuria
- Hipertensión

Disuasión y educación del paciente

Los pacientes deben evitar la exposición al antígeno que pueda estar asociado con una reacción de hipersensibilidad. En caso de riesgo laboral, se deben considerar las precauciones adecuadas en el lugar de trabajo o al modificar la naturaleza del trabajo. Las reacciones asociadas a medicamentos pueden evitarse mediante una revisión cuidadosa de la lista de alergias y efectos secundarios relacionados. Los pacientes deben familiarizarse con la marca y el nombre genérico del medicamento causante. También deben evitarse los medicamentos con composiciones similares para prevenir reacciones de hipersensibilidad. Es fundamental enfatizar que la exposición repetida al agente desencadenante puede agravar la enfermedad.

Mejorar los resultados del equipo de atención médica

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III pueden estar asociadas a medicamentos, enfermedades autoinmunes o infecciosas. Además, pueden afectar múltiples sistemas orgánicos, lo que puede requerir la experiencia de diversas especialidades. Es fundamental la comunicación interprofesional y la coordinación de la atención entre médicos, profesionales de nivel medio (enfermeras practicantes y asistentes médicos), enfermeras, farmacéuticos y dietistas para obtener los mejores resultados clínicos. Muchos pacientes con enfermedades autoinmunes reciben corticosteroides y otros inmunosupresores; por lo tanto, los médicos clínicos, farmacéuticos y demás personal auxiliar son cruciales en el seguimiento de los pacientes para detectar efectos adversos a corto y largo plazo.

TIPO IV

Las tres primeras reacciones de hipersensibilidad están mediadas por anticuerpos y ocurren inmediatamente, mientras que la reacción de hipersensibilidad de tipo IV, o hipersensibilidad retardada, es una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que suele desarrollarse de 48 a 72 horas después de la exposición al antígeno, pero puede tardar semanas en manifestarse. El momento de aparición de los síntomas depende del número de linfocitos T activados. A diferencia de la hipersensibilidad mediada por anticuerpos, estas reacciones dependen de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que desencadena la liberación de citocinas, inflamación y daño tisular. Los expertos clasifican las reacciones de hipersensibilidad retardada en los subtipos IVa a IVd, según las células inmunitarias predominantes implicadas.

La hipersensibilidad retardada es esencial para la defensa contra patógenos intracelulares como micobacterias, hongos y ciertos parásitos, así como para la inmunidad tumoral. Los linfocitos T CD4+ son fundamentales para esta respuesta inmunitaria, como se observa en pacientes con sida, donde su disminución provoca una inmunodeficiencia grave y una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas. En personas con sida y tuberculosis (TB), los macrófagos pueden fagocitar bacterias, pero no las eliminan debido a la función deficiente de los linfocitos T, lo que provoca una infección persistente y la progresión de la enfermedad.

Las presentaciones clínicas comunes de las reacciones de hipersensibilidad retardada incluyen dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), fiebre medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Muchas de estas reacciones afectan principalmente a la piel debido a su alta concentración de linfocitos T, pero también pueden verse afectados otros órganos, como los pulmones, el hígado y los riñones. Para más información, consulte el recurso complementario de StatPearls.

El diagnóstico comienza con una historia clínica completa del paciente para evaluar las exposiciones, la medicación, los riesgos laborales y los síntomas. Las herramientas diagnósticas incluyen pruebas epicutáneas para la dermatitis de contacto, biopsia cutánea, análisis de laboratorio para la afectación sistémica y estudios de imagen para detectar enfermedades granulomatosas. En las reacciones relacionadas con fármacos, identificar el medicamento causante es crucial, ya que la interrupción suele conducir a la resolución, aunque algunos casos pueden progresar a daño orgánico grave. El manejo incluye la eliminación del desencadenante, la administración de medidas de soporte y el uso de tratamientos específicos como corticosteroides tópicos para casos leves, inmunosupresores sistémicos para afecciones graves y medidas de soporte intensivas para reacciones potencialmente mortales como el SSJ y la NET. Las medidas de protección, como el uso de cremas protectoras, guantes y la educación

sobre la prevención de alérgenos, son esenciales para las exposiciones ocupacionales y ambientales.

Etiología

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son una respuesta inmunitaria común que se produce cuando los linfocitos T sensibilizados se activan al entrar en contacto con un antígeno. Estas reacciones son cruciales para la defensa del organismo contra patógenos intracelulares como micobacterias, hongos y ciertos parásitos, así como para la inmunidad tumoral. La disfunción de este sistema es evidente en pacientes con SIDA. La pérdida de linfocitos CD4+ debilita la respuesta inmunitaria, incapacitando a las personas afectadas para combatir eficazmente los patógenos intracelulares. Como resultado, son altamente susceptibles a infecciones oportunistas, como infecciones fúngicas, candidiasis mucocutánea e infecciones micobacterianas. Además, la hipersensibilidad de tipo IV sirve de base para la prueba del derivado proteico purificado, que se utiliza para diagnosticar la tuberculosis.

Los eventos adversos se producen debido a reacciones de hipersensibilidad retardada cuando el sistema inmunitario tiene una interacción indeseable con un antígeno. Las causas comunes de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV incluyen:

- Mycobacterium tuberculosis
- Hongos
- Parásitos
- Metales, como el níquel
- Órganos trasplantados
- Medicamentos
- Cosméticos y artículos de cuidado personal
- Infecciones virales
- Infecciones por micoplasma
- Género Rhus de plantas, como la hiedra venenosa, el roble y el zumaque.
- Látex

Estas exposiciones pueden provocar dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes, erupciones maculopapulares, AGEP, fiebre medicamentosa, SJS, NET, DIHS, autoinmunidad inducida por fármacos, tuberculosis y erupciones medicamentosas fijas (EDF).

Los pacientes afectados tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos cuando se exponen a ciertas infecciones virales o durante una exacerbación de una enfermedad autoinmune. Un ejemplo clásico son los pacientes que desarrollan una erupción cutánea al ser tratados con amoxicilina mientras están infectados con el virus de Epstein-Barr (VEB). De igual manera, los pacientes infectados con citomegalovirus (CMV) pueden desarrollar una erupción cutánea al exponerse a ampicilina o a antibióticos β -lactámicos relacionados. Los pacientes infectados con el virus del herpes humano 6 (VHH-6), al recibir anticonvulsivos, pueden desarrollar DIHS. Además, los anticonvulsivos pueden reactivar el VHH-6, lo que lleva al desarrollo posterior de DIHS. Las reacciones de

hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos suelen estar influenciadas por la duración del tratamiento y la dosis del medicamento. La mayoría de las reacciones ocurren con medicamentos en dosis de entre 100 y 1000 mg/día y suelen desarrollarse en pacientes que reciben medicamentos durante más de 3 días.

Se sabe que la procainamida, la fenitoína, la isoniazida, la sulfasalazina, la amiodarona, la minociclina y la penicilamina causan una enfermedad similar al lupus. La penicilamina y el captopril pueden desencadenar pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo, mientras que la vancomicina, la ceftriaxona, el metronidazol y la ciprofloxacina pueden causar dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A (IgA). Además, varios medicamentos, como las sulfonamidas, pueden causar EFD. Algunas reacciones a medicamentos son más probables en pacientes con tipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA). Por ejemplo, la DIHS y el SSJ o la NET son más comunes en pacientes que toman alopurinol y son portadores del tipo HLA-B*58:01.

Epidemiología

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son comunes en la población general. Aproximadamente el 20% de las personas presentan alergia de contacto, siendo el níquel el alérgeno identificado con mayor frecuencia. La prevalencia de las alergias de contacto tiende a aumentar con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. Los exantemas maculopapulares se presentan en aproximadamente el 2% al 4% de los pacientes hospitalizados. Reacciones graves como el SSJ y la NET afectan a entre 1,4 y 12,7 personas por millón cada año, con tasas de incidencia casi el doble en mujeres que en hombres. El riesgo es mayor en pacientes de 50 años o más, personas con VIH, trastornos del tejido conectivo, neoplasias malignas o personas de ascendencia negra o asiática.

La DIHS afecta aproximadamente a 1 o 2 de cada 100.000 pacientes al año y se observa con mayor frecuencia en adultos que en niños. Además, entre el 50 % y el 75 % de la población de Estados Unidos está sensibilizada a la hiedra venenosa, el zumaque y el roble venenoso, y entre 10 y 50 millones de personas buscan atención médica por dermatitis causada por hiedra venenosa cada año.

Fisiopatología

La fisiopatología de la hipersensibilidad de tipo IV varía según la causa subyacente. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se clasifican en cuatro tipos distintos, según el tipo de linfocito T implicado (CD4 T cooperador tipo 1 [Th1] o tipo 2 [Th2]) y las citocinas o quimiocinas específicas que producen.

Muchas reacciones de hipersensibilidad retardada se deben a la exposición a fármacos. En su estado nativo, la mayoría de los fármacos son demasiado pequeños para interactuar con los receptores inmunitarios con la suficiente fuerza como para estimular los linfocitos B y T. Sin embargo, al unirse a proteínas intracelulares como la albúmina o las integrinas, alcanzan el tamaño suficiente para actuar como haptenos. Este complejo hapteno-transportador funciona como un nuevo autoantígeno y puede

estimular una respuesta inmunitaria tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T al presentarse al complejo HLA. Los fármacos que inicialmente no son reactivos, pero que se vuelven reactivos tras metabolizarse en el hígado, formando un hapteno, se denominan "prohaptenos". Por otro lado, algunos fármacos pueden unirse directa y reversiblemente a los receptores inmunitarios, un mecanismo conocido como "reacciones pi". Esta interacción estimula los linfocitos T y provoca reacciones de hipersensibilidad.

Subdivisiones de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Tipo IVa: Ejemplos comunes de reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IVa incluyen la dermatitis de contacto, que también puede presentar reacciones de tipo IVc, y la hipersensibilidad granulomatosa. En estas reacciones, las células Th1 activadas secretan citocinas como el interferón (IFN)- γ y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , que activan aún más a los macrófagos. Estas citocinas reclutan células inmunitarias adicionales al foco de infección. Los macrófagos se transforman en histiocitos epitelioides, lo que aumenta su capacidad para eliminar patógenos intracelulares. Las células epitelioides se fusionan para formar células gigantes multinucleadas y, junto con los macrófagos y los linfocitos, crean un granuloma que contiene el antígeno. Ejemplos de hipersensibilidad granulomatosa incluyen la sarcoidosis, la tuberculosis y la enfermedad de Crohn.

La dermatitis de contacto ocurre cuando los alérgenos de contacto penetran el estrato córneo de la piel y se unen a las proteínas de la piel, formando complejos hapteno-proteína. Las células de Langerhans engullen el complejo hapteno y lo presentan a las células T en los ganglios linfáticos. Después de la exposición inicial, el paciente desarrolla células T de memoria específicas del hapteno, que experimentan una expansión clonal y circulan por todo el cuerpo hasta que son reclutadas a la piel tras la reexposición al antígeno agresor. Después de la exposición inicial al hapteno, las células de Langerhans maduran y expresan CD83, moléculas de adhesión (como la molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1]) y moléculas estimuladoras (incluidas CD40, CD80 y CD86). Tras la reexposición al mismo antígeno, las células presentadoras de antígeno presentan el complejo hapteno a las células T de memoria en la dermis y la epidermis.

El daño inicial se debe principalmente a la infiltración de células T CD8+ de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la piel, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos a través de la vía perforina/granzima o Fas/FasL. Esto provoca edema intercelular y vesiculación debido a la escisión de las moléculas de adhesión intracelular y la infiltración de linfocitos en la epidermis. Las células T CD8+ infiltradas liberan citocinas como IFN- γ y TNF- α , que estimulan a los queratinocitos, lo que resulta en la regulación positiva de las moléculas ICAM-1 y MHC de clase II. Esta cascada recluta neutrófilos, macrófagos y eosinófilos, lo que causa inflamación, hinchazón, picazón y dolor en la piel. El papel preciso de las células T CD4+ sigue sin estar claro, ya que aparecen más tarde en la reacción que las células T CD8+. Estas células T CD4+ también secretan grandes cantidades de IFN- γ y TNF- α y pueden contribuir a la

citotoxicidad contra las células que expresan MHC II, actuar como mediadores de la respuesta inflamatoria o cumplir una función reguladora.

Tipo IVb: Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IVb involucran a células Th2 que secretan interleucinas, como IL-4, IL-13 e IL-5, lo que promueve la producción de IgE e IgG4 por parte de las células B, a la vez que desencadena una respuesta inflamatoria de eosinófilos y mastocitos. Es probable que estas reacciones se asocien con DRESS/DIHS y asma alérgica.

La fisiopatología exacta del DRESS/DIHS sigue siendo incierta. Actualmente, se cree que dos mecanismos predominantes contribuyen a su patogénesis: una respuesta inmunitaria específica a fármacos y la reactivación del VHH, seguida de una respuesta inmunitaria antiviral posterior. El fármaco causante actúa como un hapteno, con evidencia de sesgo Th2 en la respuesta inmunitaria, indicado por el aumento de los niveles de IL-5. Además, casi el 75 % de los pacientes con DRESS/DIHS experimentan la reactivación de virus de la familia Herpesviridae, como el VHH-6, el VHH-7, el VEB y el CMV.

Algunos autores sugieren que la reactivación del síndrome DRESS/DIHS se debe a un estado de inmunodepresión en las etapas iniciales, ya que el número de células T reguladoras aumenta mientras que el recuento de células B y los niveles de inmunoglobulinas disminuyen. Otros creen que ciertos fármacos, como el ácido valproico y la amoxicilina, promueven directamente la replicación del HHV-6 y el CMV. El síndrome DRESS/DIHS es más común en pacientes que toman alopurinol y son portadores del alelo HLA-B*58:01. Curiosamente, el síndrome DRESS/DIHS asociado al abacavir se presenta solo en pacientes con el alelo HLA-B*57:01. La carbamazepina es otro desencadenante común, especialmente en pacientes de ascendencia china Han, tailandesa, malaya e india con el alelo HLA-B*15:02.

Tipo IVc: Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IVc involucran linfocitos T citotóxicos que migran a focos de inflamación, como el hígado o la piel, induciendo la muerte celular principalmente por apoptosis. Los expertos creen que estos linfocitos T citotóxicos participan en reacciones a fármacos, como dermatitis de contacto, erupciones medicamentosas maculopapulares y ampollas, hepatitis inducida por fármacos, nefritis intersticial o neumonitis. Se cree que tanto el SSJ como la NET también involucran reacciones de hipersensibilidad de tipo IVc. La perforina, la granzima B y la granulicina median los efectos citotóxicos. Las reacciones de tipo IVc pueden presentarse como reacciones medicamentosas exantemáticas o limitarse a un solo órgano sin afectación cutánea.

Los pacientes con ciertos haplotipos HLA tienen predisposición al SSJ y la NET. Estos haplotipos son específicos de ciertas etnias y medicamentos. Por ejemplo, los pacientes con variantes de la enzima citocromo P450 2C9, que resultan en una depuración reducida del fármaco, tienen mayor riesgo de reacciones cutáneas graves debido a la fenitoína. De igual manera, las personas con un fenotipo acetilador lento, que altera la desintoxicación de los metabolitos reactivos del fármaco, tienen un riesgo elevado de NET al exponerse a sulfonamidas. El paso inicial en la patogénesis del SSJ

y la NET implica la unión del fármaco al receptor HLA en las células presentadoras de antígenos o directamente al receptor de células T.

Los investigadores proponen varios modelos que explican cómo diferentes fármacos inducen la activación de las células T en pacientes con SJS y TEN:

- Hipersensibilidad a fármacos inducida por betalactámicos: El antígeno se une covalentemente a una proteína, formando un complejo hapteno-transportador. Este complejo desencadena una respuesta inmunitaria al presentarse al receptor de células T con la molécula HLA.
- SJS/NET inducido por carbamazepina: en pacientes con HLA B*15:02, la carbamazepina o su metabolito se une directamente a la molécula HLA o al receptor de células T, causando así SJS y NET.
- SJS y TEN relacionados con abacavir: esto ocurre cuando el fármaco se une a la molécula HLA, lo que induce un cambio conformacional que altera los péptidos presentados a las células T, desencadenando así una respuesta de las células T.
- Unión al receptor de células T: cuando un fármaco se une al receptor de células T, puede inducir cambios conformacionales que modifican los péptidos presentados a las células T, desencadenando así una respuesta de las células T.

Una vez activados, los linfocitos T CD8+ citotóxicos liberan proteínas que inducen la necrólisis epidérmica. Las células asesinas naturales (NK) y las células Th17 también contribuyen al proceso. El desprendimiento epidérmico completo se produce con la participación de la granulicina, el ligando Fas, la perforina o granzima, el TNF- α , la IL-15 y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF.

Los expertos creen que la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) inmunomediada ocurre cuando un fármaco se une covalentemente a los tejidos del huésped, alterando los péptidos presentes. Estos péptidos alterados pueden actuar como toxinas directas o aparecer como nuevos antígenos, desencadenando una respuesta inmunitaria.

Tipo IVd: La hipersensibilidad de tipo IVd se debe a las respuestas inmunitarias CD8+ y Th17, lo que provoca inflamación neutrofílica. Durante la sensibilización, las células CD8+ y Th17 se activan y, en la fase de elicitación, migran a la piel, liberando quimiocinas como IFN- γ , IFN- γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Estas quimiocinas atraen a los neutrófilos, lo que provoca la formación de pústulas estériles. Una manifestación clínica clave de esta reacción incluye la AGEP y la psoriasis pustulosa.

Histopatología

La característica histopatológica clave de la tuberculosis es la presencia de granulomas epitelioides compuestos por linfocitos, histiocitos epitelioides y células gigantes de Langhans con necrosis central por caseificación. Por otro lado, los granulomas asociados a la sarcoidosis no son necrosantes y contienen inclusiones citoplasmáticas

como cuerpos asteroideos, cuerpos de Schaumann y partículas cristalinas birrefringentes compuestas de oxalato de calcio y otras sales de calcio. [41]

En las reacciones de hipersensibilidad causadas por alérgenos de contacto, las células mononucleares se infiltran en la epidermis y la dermis. Los hallazgos de la biopsia incluyen microvesículas en la unión dermoepidérmica, resultado del edema cutáneo. Por el contrario, la dermatitis de contacto causada por irritantes suele presentar infiltración neutrofílica en la epidermis.

El examen microscópico de una FDE muestra acumulación de melanina en la dermis superior y macrófagos dérmicos, vacuolización de queratinocitos basales y células disqueratóticas o escamosas con queratinización prematura o anormal en la epidermis. La dermis presenta infiltración linfocítica y melanófagos dérmicos. En lesiones inactivas, los linfocitos CD8+ de memoria se localizan a lo largo del lado epidérmico de la unión dermoepidérmica.

Historia y Física

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV se presentan en diversas formas clínicas, cada una representando afecciones distintas con características específicas. Esta sección destaca varias reacciones de hipersensibilidad retardada comunes y graves, pero no ofrece una lista exhaustiva de todas las posibles presentaciones clínicas.

Dermatitis de contacto

La dermatitis de contacto se desarrolla tras la exposición a alérgenos o irritantes. La dermatitis de contacto irritante aguda suele aparecer entre minutos y horas después de la exposición, presentándose a menudo con sensación de ardor o escozor, eritema, edema, vesículas, ampollas y supuración en la zona de contacto, afectando comúnmente las manos o la cara. La exposición continuada puede provocar síntomas crónicos como liquenificación, hiperqueratosis y fisuras.

De igual manera, la dermatitis alérgica de contacto se presenta en zonas directamente expuestas al alérgeno, siendo las manos, la cara y los párpados las zonas más frecuentemente afectadas, aunque también pueden verse afectados el cuero cabelludo, el cuello, el dorso de los pies, el tronco y las axilas. Las lesiones suelen ser eritematosas, induradas, escamosas y pruriginosas, y la exposición crónica puede causar liquenificación y fisuras. Una historia clínica completa del paciente puede identificar posibles desencadenantes, como tintes para el cabello, champús, cosméticos, materiales para calzado, tintes para ropa, metales en joyería, componentes de caucho en la ropa, productos de higiene y fragancias.

Hipersensibilidad de tipo granulomatoso

La sarcoidosis y la tuberculosis son dos enfermedades caracterizadas por hipersensibilidad de tipo granulomatoso. La sarcoidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la formación de granulomas en múltiples sistemas orgánicos,

afectando con mayor frecuencia el sistema linfático, en particular el mediastino, así como los pulmones, los ojos y la piel. En casi la mitad de los casos, la enfermedad se identifica incidentalmente mediante estudios de imagen realizados por causas no relacionadas.

Alrededor del 95 % de los pacientes presentan afectación pulmonar o de los ganglios linfáticos torácicos, con síntomas comunes como tos, disnea, fatiga y dolor torácico. Otros síntomas frecuentes incluyen fiebre, malestar general, pérdida de peso y fatiga persistente. Otras manifestaciones pueden incluir eritema nodoso, erupciones faciales, cálculos renales, inflamación de las glándulas parótidas y salivales, parálisis del nervio facial, uveítis y sequedad ocular.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El SSJ y la NET se consideran un continuo de la misma enfermedad. Los médicos diferencian entre ambas afecciones según el porcentaje de superficie corporal afectada por el desprendimiento de piel: el SSJ afecta a menos del 10%, entre el 10% y el 30% representa una superposición de las 2 afecciones, y más del 30% describe la NET. La enfermedad suele comenzar con una fase prodrómica caracterizada por malestar general, fiebre, mialgia, dolor de garganta y conjuntivitis. Inicialmente, aparece una erupción cutánea en la cara y el tórax, presentándose como máculas eritematosas que progresivamente se convierten en lesiones purpúricas, lesiones en diana atípicas y ampollas flácidas. A medida que la afección avanza, los pacientes experimentan un desprendimiento de piel en forma de lámina. La afectación de las mucosas se produce en casi el 90% de los casos, con erosiones y ampollas que afectan las superficies oral, nasofaríngea, bucal y anogenital. La afectación ocular, renal y pulmonar también es frecuente. Consulte los recursos complementarios de StatPearls, " Síndrome de Stevens-Johnson " y " Necrólisis epidérmica tóxica ", para obtener más información.

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

La fase de latencia del DIHS/DRESS varía de 2 a 8 semanas. Los síntomas suelen comenzar con signos prodrómicos inespecíficos, como fiebre, malestar general y linfadenopatía. El exantema clásico asociado con el DIHS/DRESS es una erupción maculopapular, profundamente eritematosa y simétrica en el tronco y las extremidades, que a menudo se une hasta cubrir más del 50 % de la superficie corporal. Casi el 70 % de los pacientes presenta edema facial significativo, un indicio diagnóstico clave, mientras que la afectación mucosa leve se presenta en aproximadamente el 50 % de los casos.

Los síntomas adicionales dependen del sistema orgánico afectado. Las manifestaciones pulmonares pueden incluir disnea, tos seca o insuficiencia respiratoria debido a afecciones como neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica, pleuritis y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La afectación cardíaca, que es un indicador de mal pronóstico, se presenta con hipotensión, taquicardia, dolor torácico y disnea, a menudo debido a miocarditis por hipersensibilidad o miocarditis eosinofílica necrosante aguda. La afectación del sistema nervioso puede presentarse como parálisis de Bell, neuropatía periférica, meningitis aséptica, vasculitis cerebral y encefalitis límbica.

Erupciones medicamentosas maculopapulares

El período de latencia de las erupciones maculopapulares medicamentosas varía según si el paciente ha experimentado sensibilización previa. En pacientes sin sensibilización previa, los síntomas suelen aparecer en un plazo de 7 a 10 días. En aquellos con sensibilización previa, los síntomas pueden aparecer en un plazo de 6 a 12 horas, aunque el plazo típico es de 1 a 3 días. La presentación clásica incluye máculas o pápulas eritematosas que afectan predominantemente el tronco y la parte proximal de las extremidades, a menudo acompañadas de prurito leve y febrícula. En casos más graves, las lesiones pueden extenderse a la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Una variante conocida como SDRIFE se asocia con mayor frecuencia a la exposición a antibióticos. Esta afección se caracteriza por un eritema bien delimitado en forma de V en las áreas glútea, perianal, inguinal o perigenital, que a menudo afecta al menos una región flexural.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

El período de latencia de la AGEP varía de unas pocas horas a unos pocos días, y los antibióticos suelen tener la latencia más corta. Los pacientes desarrollan cientos de pústulas diminutas y estériles con una distribución no folicular que recubren la piel eritematosa y edematosa. Las pústulas suelen aparecer primero en la cara o en las zonas intertriginosas antes de extenderse rápidamente al tronco y las extremidades. La fiebre es frecuente y puede presentarse edema facial, aunque la afectación de la mucosa oral es poco frecuente. Cuando se presenta, la afectación oral suele limitarse a los labios.

Fiebre de las drogas

La fiebre puede ser la única manifestación del DIHS. Los agentes causales comunes incluyen carbamazepina, azatioprina, sulfasalazina, trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina y tacrolimus. Los pacientes con infección aguda por VIH tienen mayor riesgo de desarrollar fiebre medicamentosa cuando reciben terapia antirretroviral. La fiebre medicamentosa suele aparecer entre unas horas y unos meses después del inicio del tratamiento, aunque no se deben descartar los medicamentos crónicos como posibles causas. Los médicos deben considerar la posibilidad de fiebre medicamentosa en pacientes que presentan fiebre pero que, por lo demás, parecen estar bien. El patrón febril puede variar, siendo el más común la fiebre constante con amplias fluctuaciones de temperatura. Aproximadamente el 30 % de los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas, como erupciones morbiliformes, urticaria y pústulas no foliculares.

Erupción fija por fármacos

La EDF es una reacción cutánea a medicamentos que generalmente se presenta como una lesión macular solitaria, bien delimitada, redonda u ovalada, de color rojo oscuro, más comúnmente en labios, genitales, zona perianal, manos y pies. Las lesiones pueden progresar hasta formar vesículas o ampollas. Las lesiones suelen aparecer dentro de las 8 horas posteriores a la exposición al medicamento, aunque puede haber un retraso de hasta dos semanas. Tras la reexposición al medicamento, la

lesión reaparece en la misma zona. Con frecuencia se observa hiperpigmentación postinflamatoria tras la resolución de la lesión.

Lesión hepática inducida por fármacos

La DILI suele ser asintomática; sin embargo, cuando se presentan síntomas, los pacientes suelen referir malestar general, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, heces acólicas, orina oscura, prurito y anorexia. En la exploración física, algunos pacientes pueden presentar hepatomegalia, ictericia y excoriaciones por rascado.

Evaluación

La evaluación de pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada requiere un enfoque sistemático, que comienza con una historia clínica completa y un examen físico.

Dermatitis de contacto

Los médicos que sospechen dermatitis de contacto deben obtener una historia clínica completa para identificar posibles alérgenos o irritantes. Esta historia debe incluir detalles sobre la exposición ocupacional y recreativa, así como el uso de productos de cuidado personal. Cabe destacar que la exposición prolongada a posibles desencadenantes no los descarta como causa. Además, indagar sobre las variaciones estacionales o temporales de los síntomas puede ofrecer pistas sobre la fotoaggravación, la fotoalergia o si la exposición está relacionada con el lugar de trabajo o las actividades de ocio.

Las pruebas de laboratorio rutinarias generalmente son innecesarias a menos que el diagnóstico sea incierto. Un examen de hidróxido de potasio o un cultivo de piel pueden ayudar a descartar causas fúngicas o bacterianas. Si el diagnóstico no está claro, puede ser necesaria una biopsia de piel. Sin embargo, dado que la dermatitis de contacto irritativa, la dermatitis atópica, la dermatitis numular, la dermatitis dishidrotica y la dermatitis seborreica se presentan con espongiosis eosinofílica en la histopatología, la biopsia de piel no es útil para distinguir entre estas afecciones. Las pruebas de parche pueden ser útiles para identificar alérgenos específicos o cuando el diagnóstico es incierto. Si los síntomas mejoran tras un ensayo terapéutico de evitación de alérgenos o irritantes y tratamiento empírico, se confirma el diagnóstico de dermatitis de contacto y las pruebas de parche pueden no ser necesarias.

Hipersensibilidad de tipo granulomatoso

La evaluación diagnóstica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad de tipo granulomatoso depende de la enfermedad subyacente sospechada. Por ejemplo, en pacientes con mayor riesgo de tuberculosis, los médicos deben realizar pruebas de detección con una prueba cutánea de la tuberculina (PT) o un ensayo de liberación de IFN- γ (IGRA), que evalúan la inmunidad celular. Si los resultados de la prueba sugieren infección por tuberculosis, se debe realizar una evaluación adicional que incluya una

radiografía de tórax y un análisis de esputo para la detección de bacilos acidorresistentes y la prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

En pacientes con sospecha de sarcoidosis, los médicos deben realizar una historia clínica, ocupacional y ambiental completa para descartar silicosis, histoplasmosis, neoplasias malignas, inmunodeficiencia y neumonitis por hipersensibilidad. La evaluación inicial suele incluir una radiografía de tórax, a menudo seguida de una tomografía computarizada (TC) torácica. Cuando corresponda, se deben realizar pruebas para tuberculosis y otras infecciones fúngicas. Las evaluaciones de laboratorio adicionales pueden incluir un hemograma completo con fórmula leucocitaria, pruebas de función hepática, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucosa, electrolitos, calcio sérico, detección del VIH, un electrocardiograma y una exploración oftalmológica.

Hasta el 50% de los pacientes afectados desarrollan hipercalciuria, mientras que el 10% experimenta hipercalcemia. Las células mononucleares activadas, como los macrófagos pulmonares y los ganglios linfáticos, convierten el calcidiol en calcitriol independientemente de la hormona paratiroidea, lo que aumenta la absorción intestinal de calcio. Los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) están elevados en aproximadamente el 75% de los pacientes con sarcoidosis. Sin embargo, debido a su baja sensibilidad y especificidad, este marcador tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la sarcoidosis.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

La evaluación de la sospecha de SSJ y NET requiere pruebas de laboratorio exhaustivas, que incluyen hemograma completo con fórmula leucocitaria, estudios de coagulación, perfil metabólico, pruebas de función hepática y marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. Si se sospecha una infección, los médicos deben obtener cultivos bacterianos y fúngicos de piel, sangre y mucosas, así como una reacción en cadena de la polimerasa o serología para *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes sin una causa clara relacionada con medicamentos. Además, la radiografía de tórax es esencial para evaluar la posible afectación pulmonar.

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

Los profesionales sanitarios deben sospechar DRESS/DIHS cuando un paciente presenta hallazgos cutáneos característicos y síntomas sistémicos, como fiebre y linfadenopatía, tras iniciar un nuevo fármaco en las 2 a 8 semanas previas. Los estudios de laboratorio iniciales para establecer el diagnóstico y evaluar la afectación visceral incluyen un hemograma completo, pruebas de función hepática, creatinina sérica, amilasa y lipasa, enzimas cardíacas y troponina, y serología para hepatitis aguda, VHH-6, VHH-7, VEB y CMV.

Pueden ser necesarias pruebas de imagen, como un ecocardiograma, una resonancia magnética cardíaca (RM), una ecografía o una tomografía computarizada (TC), según los síntomas y los hallazgos de laboratorio. Una biopsia de piel puede ayudar a

descartar diagnósticos alternativos. Los médicos deben tener en cuenta que no todos los rasgos característicos del síndrome DRESS/DIHS se presentan simultáneamente. Las anomalías comunes en un hemograma completo incluyen eosinofilia, leucocitosis, neutrofilia, linfocitosis, monocitosis, linfocitos atípicos y linfocitopenia. Aunque la eosinofilia se presenta en el 80% al 95% de los individuos afectados, no es necesaria para establecer el diagnóstico.

Los profesionales sanitarios pueden utilizar el sistema de puntuación del Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR) para confirmar o descartar el diagnóstico. El sistema asigna puntos según la presencia o ausencia de hallazgos clínicos y de laboratorio específicos, entre ellos:

- Fiebre de 101,3 °F (38,5 °C) o superior
- Afectación de órganos
- Linfadenopatía
- Linfocitos atípicos
- La resolución tarda más de 15 días
- Erupción cutánea
- Eosinofilia
- Exclusión de diagnósticos alternativos

Como algunas de las variables utilizadas en el sistema de puntuación pueden no estar presentes durante la evaluación inicial del paciente, el sistema de puntuación se aplica más eficazmente de forma retrospectiva.

Erupciones medicamentosas maculopapulares

El diagnóstico de las erupciones medicamentosas maculopapulares es principalmente clínico y se basa en la historia clínica y la exploración física del paciente. Una biopsia cutánea no permite diferenciar con fiabilidad estas erupciones de las erupciones asociadas a exantemas virales y, por lo tanto, no es útil para confirmar el diagnóstico.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Los pacientes con sospecha de PEGA deben someterse a un hemograma completo con fórmula leucocitaria, tinción de Gram y cultivo de pústulas, así como a una biopsia cutánea para descartar otras causas de lesiones pustulosas. La presencia de neutrófilos en el estrato córneo y la epidermis en la biopsia cutánea confirma el diagnóstico.

Los médicos diagnostican AGEP basándose en los siguientes criterios:

- Aparición rápida de una erupción pustulosa con fiebre al cabo de horas o días de iniciar el tratamiento con un medicamento.
- Decenas a cientos de pústulas no foliculares del tamaño de la cabeza de un alfiler que recubren piel edematosa y eritematosa.
- Leucocitosis con marcada neutrofilia, generalmente mayor de 7000/ μ L.
- Tinción de Gram y cultivos de pústulas negativos para bacterias.

- Resolución rápida de la erupción tras la interrupción del medicamento.

La prueba de parche puede ser útil de 4 a 6 semanas después de la resolución de los síntomas. Si bien una prueba de parche positiva puede ser informativa, su baja sensibilidad en pacientes con PEGA significa que un resultado negativo no descarta el medicamento como causa.

Fiebre de las drogas

La fiebre medicamentosa es un diagnóstico de exclusión, realizado tras descartar otras causas de fiebre, como infecciones, neoplasias malignas y enfermedades autoinmunes. La evaluación de otras causas de fiebre varía según los hallazgos clínicos, las características del paciente y la gravedad de la enfermedad. A muchos pacientes se les realizará un hemograma completo, un análisis de orina y una prueba de transaminasas séricas durante la evaluación inicial.

Las posibles anomalías de laboratorio comúnmente asociadas con la fiebre medicamentosa incluyen:

- Leucocitosis con eosinofilia en el 20% de los pacientes
- Neutropenia o agranulocitosis
- transaminasas séricas anormales
- Eosinofilia en la tinción de Gram de orina, lo que indica nefritis intersticial

El diagnóstico suele confirmarse suspendiendo la medicación causante. Los síntomas suelen resolverse en un plazo de 72 a 96 horas.

Erupción fija por fármacos

El diagnóstico de la EDF es clínico y se basa en las características de las lesiones, el historial de consumo de fármacos horas o días antes del desarrollo de la lesión y la recurrencia de lesiones en la misma zona tras la reexposición al mismo fármaco. Se debe considerar una biopsia cutánea si el diagnóstico no es claro o si se presentan síntomas sistémicos o inusuales. Si no se identifica el fármaco causante, los pacientes pueden someterse a una prueba de provocación oral o una prueba de parche. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de parche es baja, por lo que la provocación oral es el método preferido. Los médicos deben evitar realizar pruebas de provocación en pacientes con reacciones generalizadas de EDF.

Lesión hepática inducida por fármacos

La DILI es un diagnóstico de exclusión. Los datos clave del historial deben incluir cualquier exposición a posibles hepatotoxinas, factores de riesgo de hepatitis viral y afecciones concurrentes asociadas con la enfermedad hepática. Los factores importantes para el diagnóstico de DILI incluyen la relación temporal entre la exposición al fármaco y el daño hepático, la exclusión de otras posibles causas de enfermedad hepática y la mejoría de la función hepática tras la suspensión del fármaco. Además, la reexposición al fármaco suele provocar una recurrencia rápida y grave de la lesión hepática, aunque no se recomienda la reexposición.

Las pruebas de laboratorio y de imagen necesarias en pacientes con pruebas de función hepática elevadas pueden incluir:

- Nivel de acetaminofén
- Prueba de hepatitis viral
- Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antimicrosomales de hígado/riñón tipo 1 e IgG
- Ceruloplasmina sérica y nivel de cobre en orina
- Creatinina quinasa sérica o aldolasa
- Análisis de orina para proteinuria en pacientes embarazadas
- Hierro sérico, capacidad total de unión al hierro y niveles de ferritina
- Nivel de alfa-1 antitripsina
- Cortisol sérico y corticotropina plasmática
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular
- Ecografía abdominal o tomografía computarizada

Por lo general, no se requiere una biopsia de hígado para establecer el diagnóstico de DILI, pero puede considerarse al excluir causas alternativas de transaminasas séricas elevadas.

Tratamiento/Manejo

El manejo de la hipersensibilidad de tipo IV varía según la condición clínica asociada a la reacción. En general, el enfoque principal consiste en eliminar o evitar el agente causal. En pacientes con dermatitis de contacto y enfermedades relacionadas con medicamentos, es esencial suspender la sustancia causal. Los pacientes con exposición laboral o ambiental, así como con dermatitis de contacto alérgica o irritante, deben usar guantes y ropa de protección. Para el manejo de los síntomas, las opciones de tratamiento incluyen corticosteroides tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina como el tacrolimus y ruxolitinib, un inhibidor selectivo tópico de la Janus quinasa (JAK). Además, el uso abundante de emolientes puede ayudar a calmar la piel. En casos de enfermedad grave, pueden requerirse corticosteroides sistémicos.

Las enfermedades más graves, como el SSJ y la NET, requieren cuidados intensivos de soporte, que incluyen el manejo de las heridas, el equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo nutricional y el control del dolor. Dado que la sepsis es una de las principales causas de mortalidad, la prevención y el manejo de las infecciones son fundamentales. La afectación ocular puede provocar un desprendimiento extenso de la conjuntiva bulbar, lo que requiere el uso de gotas de corticosteroides sin conservantes y medidas de protección adicionales para prevenir daños a largo plazo. La terapia sistémica puede incluir corticosteroides, aunque su beneficio general aún no está claro. Se debe aconsejar a los pacientes que desarrollan SSJ o NET debido a un fármaco que eviten el medicamento causante y los compuestos relacionados en el futuro.

La terapia sistémica con glucocorticoides es el tratamiento estándar para afecciones granulomatosas como la sarcoidosis pulmonar. Para pacientes que no responden o no toleran los glucocorticoides, el metotrexato es una opción alternativa. En la enfermedad de Crohn, el tratamiento suele consistir en glucocorticoides orales o una terapia

combinada, que puede incluir un agente anti-TNF y un inmunomodulador como la azatioprina o el metotrexato, según la gravedad de la enfermedad. El tratamiento tradicional para la tuberculosis pulmonar consiste en rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol.

Diagnóstico diferencial

Los posibles diagnósticos diferenciales son amplios y varían según las condiciones subyacentes que se mencionan a continuación.

Dermatitis de contacto

- Dermatitis seborreica
- Eczema
- Soriasis
- Dermatitis por estasis
- Micosis fungoide
- Tiña de la mano

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

- Eritema multiforme
- Erupción medicamentosa fija ampollosa generalizada
- Síndrome de la piel escaldada por estafilococos
- Enfermedad aguda de injerto contra huésped
- Erupción mucocutánea infecciosa reactiva
- Pénfigo paraneoplásico
- Dermatitis ampollosa lineal por IgA

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

- Linfoma
- Lupus eritematoso cutáneo agudo
- Síndromes hipereosinofílicos

Erupciones medicamentosas maculopapulares

- Infecciones virales como el sarampión, la rubéola, el HHV-6, el HHV-7 y el VIH
- Infecciones bacterianas como *M. pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A y *Treponema pallidum*
- Lupus eritematoso cutáneo agudo
- Artritis reumatoide juvenil idiopática
- Enfermedad de Still del adulto

Pustulosis exantemática generalizada aguda

- Psoriasis pustulosa aguda generalizada
- Dermatitis pustulosa subcorneal
- Impétigo buloso

Fiebre de las drogas

- Infección

- Malignidad
- enfermedades autoinmunes
- Tromboembolia
- Síndrome posmiocardiografía
- Síndrome neuroléptico maligno
- Síndrome serotoninérgico
- Fiebre posquirúrgica
- Trastornos endocrinos como la disfunción tiroidea

Erupción fija por fármacos

- Penfigoide ampolloso
- Eritema multiforme
- Parapsoriasis de placas grandes
- Dermatitis autoinmune por progesterona
- Estomatitis aftosa

Lesión hepática inducida por fármacos

- Hepatitis viral crónica
- Enfermedad hepática asociada al alcohol
- Hemocromatosis
- Enfermedad hepática esteatótica
- Hepatitis autoinmune
- Enfermedad de Wilson
- Deficiencia de alfa-1 antitripsina
- Hepatopatía congestiva
- Ductopenia biliar en adultos
- Malignidad
- Errores innatos del metabolismo muscular
- Trastornos de la tiroides
- enfermedad celíaca
- Insuficiencia suprarrenal
- Anorexia nerviosa

Pronóstico

A excepción del SSJ y la NET, el pronóstico general de las afecciones agudas mediadas por reacciones de hipersensibilidad de tipo IV suele ser favorable. Si bien la dermatitis de contacto puede afectar significativamente la calidad de vida y la productividad laboral, la mortalidad por dermatitis de contacto es poco frecuente. El pronóstico para la dermatitis de contacto irritativa y alérgica aguda es favorable cuando se identifica, elimina y evita el agente causal. Sin embargo, el pronóstico para la dermatitis de contacto irritativa relacionada con el trabajo es menos favorable si el paciente no puede evitar el agente causal. En pacientes con dermatitis de contacto irritativa aguda, los síntomas suelen resolverse en 4 semanas, aunque la hiperreactividad cutánea puede persistir hasta 10 semanas. La dermatitis de contacto irritativa crónica tiene un pronóstico más desfavorable, ya que solo el 43 % de los pacientes muestra mejoría después de 1 año.

El pronóstico general del SSJ y la NET es menos favorable que el de muchas otras enfermedades causadas por reacciones de hipersensibilidad retardada. La tasa de mortalidad general es de aproximadamente el 25%, siendo la sepsis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia multiorgánica las causas más comunes de muerte. Los pacientes afectados presentan un mayor riesgo de mortalidad hasta 12 meses después del diagnóstico.

El pronóstico general de la sarcoidosis suele ser favorable, y muchos pacientes logran la remisión o experimentan una mejoría sintomática con el tratamiento. Aunque es poco frecuente, los pacientes con afectación cardíaca presentan un mayor riesgo de arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca y muerte. La tasa de mortalidad general asociada a la sarcoidosis oscila entre el 1 % y el 5 %. Si no se trata, la tuberculosis puede ser mortal; sin embargo, la mayoría de los pacientes que se someten a tratamiento se curan.

La mayoría de los pacientes con DILI se recuperan completamente tras suspender la medicación causante. Sin embargo, algunos casos pueden progresar a daño hepático grave, requiriendo trasplante. Los indicadores de mal pronóstico incluyen niveles de alanina aminotransferasa tres veces superiores al límite superior normal con ictericia, insuficiencia hepática aguda en niños causada por antiepilépticos e insuficiencia hepática inducida por paracetamol que requiere diálisis. La creatinina sérica elevada y la hepatopatía preexistente aumentan aún más el riesgo de desenlaces graves. Además, los pacientes con lesión hepática colestásica tienen mayor probabilidad de desarrollar hepatopatía crónica, y una puntuación en el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) superior a 19 predice una mayor mortalidad hepática en pacientes con DILI.

Los pacientes con DRESS/DIHS tienen una tasa de mortalidad general del 2% al 10%, siendo la edad avanzada, la afectación orgánica grave y la insuficiencia multiorgánica los principales predictores de mortalidad. La mayoría de los pacientes con AGEP experimentan una resolución completa de los síntomas sin complicaciones, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 2%.

Complicaciones

Muchas complicaciones asociadas con reacciones de hipersensibilidad retardada son específicas de la enfermedad subyacente.

Dermatitis de contacto

- Liquen simple crónico
- Infección secundaria
- Efectos adversos de los medicamentos, incluyendo hiperglucemia, formación de cataratas, insuficiencia suprarrenal, abstinencia de esteroides tópicos y atrofia de la piel.
- Hiperpigmentación e hipopigmentación de la piel

Hipersensibilidad de tipo granulomatoso

La sarcoidosis puede afectar múltiples sistemas orgánicos, dando lugar a diversas complicaciones potenciales, entre ellas:

- Artritis
- Arritmias
- Insuficiencia cardiaca
- bloqueo cardíaco
- Miocarditis
- Disfagia
- Uveítis
- Glaucoma
- Cataratas
- Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia renal
- Nefrolitiasis
- Hipercalcemia
- Tromboembolismo venoso y embolia pulmonar
- Complicaciones relacionadas con la medicación, como síndrome metabólico, formación de cataratas, mayor riesgo cardiovascular y mayor riesgo de infección.
- parálisis del nervio facial
- convulsiones
- hipopituitarismo
- Dolor de cabeza
- Anemia
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Meningitis granulomatosa

Las complicaciones comunes asociadas con la tuberculosis incluyen choque séptico, obstrucción de las vías respiratorias, neumonía, bronquiectasias, empiema, fístula broncopleurales, hemoptisis, meningitis, osteomielitis, peritonitis, absceso renal e infertilidad. La hepatitis y la neuritis óptica son efectos adversos bien conocidos asociados con el tratamiento de la tuberculosis.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

- Infección cutánea secundaria
- Hipocalcemia
- Disfunción hepática y renal

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

- ojos secos
- Fotofobia
- Pestañas encarnadas
- Discapacidad visual
- Ceguera
- Queratitis
- Xerostomía

- Gingivitis
- Dolor oral crónico en el sitio de las ulceraciones.
- Estenosis uretral
- Dispareunia
- Estenosis del introito vaginal
- Retención urinaria
- Fimosis
- bronquitis crónica
- bronquiolitis crónica
- Ansiedad
- Muerte
- Depresión

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

- tiroiditis autoinmune
- Vitíligo
- Alopecia areata
- Alopecia universal
- anemia hemolítica autoinmune
- Lupus eritematoso
- diabetes tipo 1

Fiebre de las drogas

El diagnóstico erróneo es la principal complicación asociada con la fiebre medicamentosa, y a menudo da lugar a internaciones prolongadas, pruebas y tratamientos innecesarios.

Erupción fija por fármacos

- Dolor
- Infecciones
- Hipopigmentación o hiperpigmentación
- Infecciones secundarias

Lesión hepática inducida por fármacos

- Insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado
- Las complicaciones asociadas con los medicamentos necesarios después del trasplante de hígado incluyen infección, síndrome metabólico, mayor riesgo cardiovascular, enfermedad renal aguda y crónica, osteoporosis, malignidad, hiperuricemia, problemas del sistema nervioso central y rechazo de órganos.
- Encefalopatía hepática
- Coagulopatía
- Hipertensión portal
- Cirrosis
- Colangitis esclerosante secundaria
- Síndrome del conducto biliar desaparecido
- Síndrome de obstrucción sinusoidal

- Ascitis

Disuasión y educación del paciente

La hipersensibilidad retardada, o hipersensibilidad tipo IV, es una respuesta inmunitaria mediada por células T que suele manifestarse entre 48 y 72 horas después de la exposición al antígeno, provocando inflamación y daño tisular. Prevenir estas reacciones requiere educación proactiva del paciente y estrategias de prevención rigurosas. Ejemplos comunes de reacciones de hipersensibilidad retardada incluyen dermatitis de contacto, SSJ, NET, fiebre medicamentosa, EDF, TST, tuberculosis y sarcoidosis. Las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden causar síntomas que van desde erupciones cutáneas localizadas hasta manifestaciones sistémicas como fiebre y afectación de órganos. El tratamiento principal consiste en identificar, eliminar y evitar el antígeno causante. Si bien muchas afecciones se resuelven únicamente con atención sintomática, los casos graves, como el SSJ y la NET, requieren intervención médica inmediata e intensiva.

Los profesionales sanitarios deben educar a los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad retardada sobre los posibles desencadenantes, como medicamentos, productos tópicos y exposiciones ocupacionales o ambientales. Es fundamental identificar y eliminar el agente causal; las pruebas epicutáneas pueden ayudar a determinar los desencadenantes específicos. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas iniciales, como erupciones cutáneas persistentes, inflamación o reacciones sistémicas, y se les debe animar a buscar atención médica inmediata para prevenir complicaciones graves. En el caso de las reacciones inducidas por medicamentos, los profesionales sanitarios deben recalcar la importancia de documentar el historial de medicación y alertar a los pacientes sobre la posible reactividad cruzada con medicamentos relacionados.

Las personas con riesgos de exposición ocupacional deben recibir orientación sobre medidas de protección, como el uso de guantes o evitar el contacto directo con sensibilizantes conocidos. Los pacientes también deben comprender que las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden no manifestarse hasta días o semanas después de la exposición. Una comunicación clara entre pacientes y profesionales de la salud es crucial para reducir el riesgo de reacciones graves y mejorar el manejo a largo plazo.

Mejorar los resultados del equipo de atención médica

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T que suelen desarrollarse entre 48 y 72 horas o más tras la exposición a un antígeno. A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, que implican anticuerpos, las reacciones de tipo IV dependen de linfocitos T sensibilizados que desencadenan una respuesta inflamatoria tras la reexposición al antígeno. Estas reacciones pueden presentarse en diversas afecciones clínicas, como dermatitis de contacto, pruebas de la tuberculina (PTS), reacciones de hipersensibilidad a fármacos, inflamación granulomatosa y rechazo de trasplantes. Debido a su inicio tardío,

reconocer el momento y el patrón de exposición es crucial para un diagnóstico preciso y un tratamiento eficaz.

El manejo eficaz de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV requiere un enfoque de equipo, centrado en el paciente, que integre la experiencia de médicos, profesionales sanitarios experimentados, enfermeros, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Unas sólidas habilidades clínicas son cruciales para el reconocimiento temprano, el diagnóstico preciso y la intervención inmediata. La identificación oportuna de estas reacciones es esencial para evitar pruebas y tratamientos innecesarios, así como las posibles complicaciones derivadas de afecciones no diagnosticadas.

Los médicos y profesionales sanitarios especializados utilizan su experiencia clínica para diagnosticar la afección, determinar las pruebas diagnósticas adecuadas, prescribir tratamientos y gestionar las posibles complicaciones. También deben desarrollar estrategias para la evaluación de riesgos, la educación del paciente y la planificación del tratamiento. Por otro lado, el personal de enfermería desempeña un papel crucial en el seguimiento de los síntomas, la notificación de reacciones adversas al equipo sanitario, la administración de medicamentos y la educación de los pacientes sobre la prevención de alérgenos y el manejo de los síntomas. Los farmacéuticos contribuyen revisando el historial de medicación, identificando medicamentos de alto riesgo y posibles alérgenos o aquellos con propensión a la reactividad cruzada, y garantizando prácticas de prescripción seguras, especialmente en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a medicamentos.

Inmunodeficiencia Primaria:

1. Definición

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos congénitos del sistema inmunológico causados por alteraciones genéticas que afectan la producción, función o regulación de uno o varios componentes del sistema inmune. A diferencia de las inmunodeficiencias secundarias (adquiridas), las IDP son hereditarias y muchas se manifiestan en la infancia, aunque otras pueden debutar en la adolescencia o adultez.

2. Epidemiología

Las IDP se consideran enfermedades raras, aunque están probablemente subdiagnosticadas. Se estima una prevalencia global de 1 en cada 1,200 a 2,000 personas para todas las IDP combinadas.

La inmunodeficiencia común variable (ICV) es la forma más frecuente. Más del 70% de los pacientes con IDP tienen formas que involucran déficits de anticuerpos. El 50-60% de los diagnósticos se realiza en la infancia.

3. Fisiopatología

La fisiopatología de las IDP depende del componente inmunitario afectado, que puede incluir defectos en linfocitos T, B, células NK, fagocitos o complemento. Esto genera susceptibilidad aumentada a infecciones, autoinmunidad, alergias o neoplasias.

Por ejemplo, la deficiencia de linfocitos T produce infecciones por virus y hongos, mientras que el déficit de anticuerpos favorece infecciones por bacterias encapsuladas.

4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones se dividen en específicas (infecciones recurrentes, respuesta deficiente a antibióticos, antecedentes familiares) y no específicas (autoinmunidad, inflamación crónica, alergias graves y predisposición a cáncer).

Las infecciones típicas incluyen otitis media, neumonías recurrentes, abscesos profundos, meningitis y sepsis de repetición.

5. Clasificación (IUIS 2019)

La International Union of Immunological Societies (IUIS) clasifica las IDP en 10 grupos principales:

- Inmunodeficiencia combinada
- Déficit de anticuerpos
- Disregulación inmune
- Defectos de fagocitos
- Deficiencias del complemento
- Enfermedades autoinflamatorias
- Fenotipos bien definidos
- Infección específica aumentada
- Tolerancia innata
- Asociadas a síndromes genéticos complejos

6. Diagnóstico

El diagnóstico incluye historia clínica, análisis de laboratorio (hemograma, inmunoglobulinas, citometría de flujo), pruebas funcionales (respuesta a vacunas, estallido oxidativo), y estudios genéticos (paneles dirigidos o secuenciación completa).

7. Tratamiento

El tratamiento puede ser de soporte (antibióticos profilácticos, inmunoglobulina), específico (interferón gamma, ruxolitinib), curativo (trasplante de médula ósea) o experimental (terapia génica para ciertos casos).

8. Pronóstico

El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado mejoran la calidad y esperanza de vida. El retraso diagnóstico se asocia a infecciones graves, daño orgánico y riesgo elevado de mortalidad.

Inmunodeficiencia Secundaria:

1. Definición

La inmunodeficiencia secundaria (IDS) se refiere a la alteración del sistema inmunológico adquirida como consecuencia de otras enfermedades, tratamientos médicos, infecciones o condiciones ambientales. A diferencia de las inmunodeficiencias primarias, no tienen un origen genético sino que se desarrollan a lo largo de la vida del individuo.

2. Epidemiología

La IDS es mucho más común que la inmunodeficiencia primaria. Afecta a millones de personas en todo el mundo, particularmente en países en vías de desarrollo.

Las causas más frecuentes incluyen infección por VIH, malnutrición, tratamientos inmunosupresores, cáncer y enfermedades metabólicas o renales crónicas. La incidencia está aumentando debido al envejecimiento poblacional y al uso extendido de terapias inmunomoduladoras.

3. Fisiopatología

La IDS puede afectar cualquier componente del sistema inmunitario: linfocitos T o B, células fagocíticas o el complemento. Esta alteración puede ser consecuencia de infecciones (como VIH), quimioterapia, inmunosupresión farmacológica, malnutrición proteico-calórica, enfermedades neoplásicas o pérdida excesiva de proteínas.

El sistema inmune queda comprometido, aumentando la susceptibilidad a infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes.

4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son similares a las de las IDP, incluyendo infecciones recurrentes, inusuales o severas. Sin embargo, también puede haber signos clínicos específicos relacionados con la causa subyacente.

Por ejemplo, en pacientes con VIH puede observarse candidiasis oral persistente, infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis extrapulmonar.

5. Clasificación de causas comunes

- Infecciones: VIH, tuberculosis, sarampión.
- Nutrición: déficit de proteínas, zinc, hierro.
- Tratamientos: quimioterapia, corticosteroides, trasplante de órganos.
- Neoplasias: leucemia, linfoma, mieloma múltiple.
- Enfermedades crónicas: diabetes, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática.
- Pérdidas proteicas: síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas.

6. Diagnóstico

El diagnóstico de IDS requiere evaluación clínica detallada y pruebas de laboratorio para determinar el estado inmunológico del paciente. Se deben identificar y tratar las causas subyacentes.

Incluye: hemograma completo, niveles séricos de inmunoglobulinas, estudios funcionales de células inmunes, pruebas específicas para VIH u otras infecciones.

7. Tratamiento

El enfoque terapéutico se basa en tratar la causa subyacente, prevenir infecciones y restaurar la función inmune si es posible.

- Terapia antirretroviral en VIH.
- Suspensión o ajuste de inmunosupresores cuando sea posible.
- Reposición nutricional en pacientes desnutridos.
- Profilaxis antimicrobiana en inmunocomprometidos severos.
- Inmunoglobulina intravenosa en casos seleccionados.

8. Pronóstico

El pronóstico depende de la causa y su control. En muchos casos, al tratar la causa subyacente, el sistema inmune puede recuperarse total o parcialmente.

En pacientes con enfermedades crónicas o tratamientos prolongados, el compromiso inmune puede persistir y requerir manejo a largo plazo.

Bibliografía

- Abbas, Lichtman & Pillai. Inmunología celular y molecular. Elsevier.
- Kumar, Abbas & Aster. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional.
- WHO. Immunodeficiency diseases. World Health Organization.
- Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill.
- CDC. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections. Bibliografía
- Bousfiha A, et al. Update on the classification of primary immunodeficiencies (UIS 2019). Front Immunol.
- Bonilla FA, et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol.
- Chapel H, et al. Essentials of Clinical Immunology. Wiley Blackwell.
- Notas técnicas del Jeffrey Modell Foundation.